

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1963 — N° 22

**INTÉRÊT DES DOSAGES FRACTIONNÉS
D'ŒSTROIDES URINAIRES ET DE LA THÉRAPEUTIQUE
ŒSTROGÉNIQUE DANS CERTAINS CAS DE
GROSSESSE PATHOLOGIQUE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 FÉVRIER 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

FAVIER Jean-Pierre

Né le 27 Septembre 1931 à VALENCE (Drôme)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963

INTÉRÊT DES DOSAGES FRACTIONNÉS
D'ŒTROIDES URINAIRES
ET DE LA THÉRAPEUTIQUE ŒSTROGÉNIQUE
DANS CERTAINS CAS
DE GROSSESSE PATHOLOGIQUE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT
Assesseur	L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET

PROFESSEURS

Physiologie A	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique médicale B.....	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail.....	BOURRET
Clinique médicale A.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie ...	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie ...	THIERS
Clinique de pneumo-phtisiologie.....	BRUN
Clinique traumatologique des membres.....	J. CREYSSEL
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique.....	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	M. GIRARD
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY
Histologie et embryologie	XXX
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..	GOININ
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique des maladies endocrinologiques	GUINET
Clinique de Chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles	J. MARION
Clinique de Stomatologie	FREIDEL
Histologie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE
Physiologie	J.-F. CIER
Bactériologie	A. BERTOYE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Pharmacie chimique et Pharmacologie	A. CIER
Chimie organique et Toxicologie	PERROT

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Médecine

Anatomie pathologique	MM. FEROLDI
Chimie biologique et médicale	R. CREYSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Anatomie	A. BOUCHET
Anatomie pathologique	M. TOMMASI
Hygiène	G. RIFFAT
Pathologie expérimentale	M. JOUVET
Hématologie	J. FAVRE-GILLY

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	L. ODDOUX
Chimie analytique	R. MALLEIN
Chimie biologique	J. GRAS
Physique	J.-O. PEYRIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Médecine générale	M. PONT	Médecine légale	COLIN
Médecine générale	G. VIGNON	Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	L. REVOL	Neuro-psychiatrie	J. GUYOTAT
Médecine générale	PLAUCHU	Neuro-psychiatrie	B. SCHOTT
Médecine générale	TRAEGER	Obstétrique	DUMONT
Chirurgie générale	P. MARION	Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	MICHAUD	Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale	JAUBERT de BRACJEU	Médecine générale	A. GARDE
Chirurgie générale	J. SAUTOT	Médecine générale	A. PERRIN
Chirurgie générale	G. GUILLEMIN	Médecine générale	F. LARBRE
Chirurgie générale	BURTHIAULT	Médecine générale	R. MORNEX
Chirurgie générale	GIGNOUX	Médecine générale	J. NORMAND
Obstétrique	R. FRANÇOIS	Chirurgie générale	G. MARET
Oto-rhino-laryngologie	M. DEVIC	Chirurgie générale	J. DESCOTES
Pédiatrie	DESPIERRES	Electro-radiologie	J.-L. CHASSARD
Médecine générale	De MOURGUES	Neuro-chirurgie	G. ALLEGRE
Médecine générale	FRANÇILLON	Ophtalmologie	R. HUGONNIER
Chirurgie générale	SAUBIER	Orthopédie	R. FAYSSÉ
Chirurgie générale	COLOMB	Oto-rhino-laryngologie	J. GAILLARD
Dermatologie et Syphiligraphie		Pneumo-phthisiologie	J.-C. KALB

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. H. PIGEAUD, Président ; MAGNIN, NOTTER, DUMONT, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA GRAND-MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Bien modeste témoignage de mon affection et
de ma profonde reconnaissance pour tant
d'amour et de sacrifices.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A MES COUSINS LAROCHE ET SERVATON

A MON FILLEUL

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Nous avons eu l'honneur d'être durant six mois son externe. Il a bien voulu nous renouveler sa confiance et nous admettre à la fonction d'Interne au cours d'un nouveau semestre.

Il nous a fait bénéficier au cours de ces stages de la clarté et de la richesse de son enseignement.

A son contact, nous avons appris le goût de l'ordre et l'exigence de la rigueur. Si pareille discipline paraît parfois un peu rude, elle s'avère fructueuse.

Il nous a étroitement guidé dans la rédaction de ce travail.

Nous le remercions et le prions de croire que seul notre dévouement peut lui exprimer notre respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé P. MAGNIN

Accoucheur des Hôpitaux

Il ne nous a malheureusement pas été donné d'être directement son élève, mais nous avons pu bénéficier de ses cours magistraux ; nous avons alors pu apprendre ce que peut l'intelligence s'appliquant à élucider les faits complexes de la réalité médicale.

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir nous juger, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé A. NOTTER

Accoucheur des Hôpitaux

Nous savons le prix qu'il attache à détruire de vieux mythes qui s'attachent à la parturition.

Le remerciant d'avoir accepté d'être notre juge nous aimerions lui faire savoir qu'il compte en nous un de ses élèves les plus convaincus.

Monsieur le Professeur Agrégé M. DUMONT

Accoucheur des Hôpitaux

Il nous a montré tant au cours de son enseignement magistral que dans ses exposés pratiques l'efficacité didactique de la concision et de la clarté d'un exposé.

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury et l'assurons de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. BURTHIAULT

A Monsieur le Docteur E. NEUMANN

Il a été pour nous un aîné bienveillant qui nous a toujours prodigué avec gentillesse et patience, parfois avec ironie, ses conseils et ses critiques et entretenu en nous l'esprit d'émulation.

Qu'il trouve ici le gage de notre amitié respectueuse.

A Messieurs les Docteurs CHARVET, GABRIEL
NELKEN, REBOUL D'AUBIGNY ET DUMAS

Ils nous ont prodigué leurs conseils, veuillent-ils croire à notre profonde gratitude.

A NOS CAMARADES DE L'EXTERNAT ET DE L'INTERNAT

A MON AMI BERNARDIN

A NOS CAMARADES DU CERTIFICAT D'OBSTÉTRIQUE

A MÈRE COQUIT

AUX SŒURS, SAGES-FEMMES ET PUÉRICULTRICES
DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A Monsieur le Docteur R. LYONNET

C'est, externe, dans son Service de l'Hôpital Saint-Joseph que nous avons fait nos premières armes obstétricales ; c'est là que s'est dessinée notre orientation.

Nous le prions de croire à notre grande reconnaissance et à notre dévouement fidèle.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Fonction d'externe Hôpital Saint-Joseph

Docteur PARTHIOT

Docteur CHAUVIRE

Docteur LYONNET

Externat des Hôpitaux

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Professeur LATARJET

Monsieur le Professeur Agrégé JAUBERT de BEAUJEU

Monsieur le Professeur Agrégé MATHIEU

Monsieur le Professeur THIERS

Monsieur le Professeur Agrégé COLOMB

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur Agrégé DURAND

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Monsieur le Professeur POLLOSSON

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

INTRODUCTION

Messieurs H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT et R. BÉTHOUX ont présenté au Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique de 1961 un rapport sur l'intérêt diagnostic et pronostic qui s'attache au dosage des œstroïdes urinaires, en fin de grossesse, dans les cas où les femmes enceintes sont atteintes d'une maladie compliquant la grossesse. Depuis ce rapport, l'étude des œstroïdes urinaires a été poursuivie régulièrement, dans le Service, et il nous a paru intéressant de reprendre cette question et d'en faire l'objet de notre thèse inaugurale.

Les œstroïdes urinaires paraissent refléter assez exactement l'activité placentaire, et, par voie de conséquence, la vitalité du fœtus. La plupart des auteurs admettent ce point de vue, et considèrent que les dosages hormonaux, en association avec les données fournies par la clinique, offrent un témoignage assez fidèle de la vitalité de l'œuf.

Ce point de vue est intéressant, et rend surtout service dans les cas où peut se poser la question d'une interruption de grossesse ; c'est ainsi, par exemple, que, lorsqu'évolue une néphropathie avec hypertension, on trouve dans les résultats fournis par le laboratoire des arguments permettant de fixer avec une précision plus grande les indications et la date de mise en application d'une interruption de la gestation.

Une question plus difficile est celle qui a trait à l'intérêt thérapeutique des dosages hormonaux. Dans quelle mesure, la diminution des œstroïdes urinaires, dans les cas pathologiques, justifie-t-elle un traitement par les œstrogènes de synthèse. La question est extrêmement difficile, et, Messieurs H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT et R. BÉTHOUX admettaient, dans leur rapport, que la preuve de l'efficacité d'une thérapeutique œstrogénique ne

pouvait être apportée dans le domaine des dysgravidies. Par contre, ils pensaient que, dans les cas particuliers de diabète compliqué de grossesse, l'administration d'œstrogènes améliorait le pronostic foetal. Ce point est controversé, et, dans une importante statistique anglaise. OAKLEY dénie aux œstrogènes toute action thérapeutique, chez les diabétiques.

Les observations de la Clinique Obstétricale conduisent, cependant, à adopter un point de vue contraire, étant entendu que le nombre restreint d'observations ne permet pas de conclure à l'absolue certitude.

Dans notre travail, après une rapide mise au point de l'origine des œstroïdes, de leur métabolisme et sur l'intérêt du coefficient œstrogénique, nous exposerons quelques observations, dont la lecture montrera l'intérêt pronostic présenté par les dosages d'œstroïdes, en fin de grossesse et aussi, l'intérêt thérapeutique qui paraît s'attacher à l'administration d'œstrogènes dans les diabètes graves.

CHAPITRE II

ORIGINE ET MÉTABOLISME DES ŒSTROGÈNES AU COURS DE LA GROSSESSE. LE COEFFICIENT ŒSTROGÉNIQUE

Après avoir mis au point une méthode pratique permettant d'étudier avec une bonne approximation l'élimination urinaire des glycuronides totaux et du pregnandiol, Messieurs H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT et R. BETHOUX ont, à partir de 1956, orienté l'activité du laboratoire de la Clinique Obstétricale vers l'étude de l'élimination des œstroïdes chez les femmes enceintes normales et chez les malades présentant soit une menace d'interruption de grossesse, soit une dysgravidie du 3^e trimestre de la gestation. Après avoir dans ces diverses éventualités précisé quelles étaient, en fonction d'une technique particulière, les normes d'élimination des œstroïdes totaux, ils ont poursuivi la réalisation pratique du dosage fractionné des principaux œstroïdes : œstrone, œstradiol et œstriol. La mise au point de procédés techniques originaux leur a permis de rendre compte des variations, au cours des grossesses normales et pathologiques, de ces divers métabolites et de contribuer, grâce à l'association quotidienne de recherches cliniques et biologiques, au progrès de l'endocrinologie gravidique. La confrontation de l'observation clinique avec l'analyse des résultats des dosages hormonaux les a conduit, en effet, à accorder une place de plus en plus grande à l'étude des éliminations urinaires de l'œstriol, et à proposer, comme un bon moyen de surveillance du degré de vitalité de l'œuf, l'étude d'un rapport auquel ils ont donné le nom de « coefficient œstrogénique », rapport dont les variations, au cours de la gestation, doivent être appréciées en complément de celles de l'élimination des œstroïdes totaux, et qui s'établit suivant la formule :

$$\frac{\text{œstrone} - \text{œstradiol}}{\text{œstriol}} \times 100 = K.$$

Des recherches récentes, et les conclusions que l'on peut tirer d'une expérimentation humaine, contestable dans son principe mais instructive quant à ses résultats, expérimentation qui a été conduite par CASSMER à l'occasion d'interruptions volontaires de la grossesse, sont venues fortifier leur opinion étayée jusque-là sur la clinique, et justifier leur confiance dans les renseignements fournis par le coefficient œstrogénique. Ce coefficient, qui rend compte des variations relatives de l'élimination des principaux œstroïdes, et qui met en évidence les modifications du taux urinaire de l'œstriol, mérite d'être regardé comme un moyen pratique de surveillance de l'évolution des grossesses menacées. En association avec l'étude des œstrogènes totaux et du pregnandiol, et aussi avec celle des résultats obtenus de la colpo-cytologie, il paraît un témoin assez fidèle de la vitalité de l'œuf et du développement du fœtus in utero.

Après une courte mise au point au sujet de l'origine et du métabolisme des œstrogènes, nous étudierons plus en détail le coefficient œstrogénique.

L'œstrone et l'œstradiol sont certainement d'origine placentaire. En ce qui concerne l'œstriol, s'il a bien été retrouvé dans les extraits placentaires par plusieurs auteurs (HUFFMAN, THAYER, DOISY, DICZFALUZY, MITCHELL et DAVIES, LUNDVIST), il n'a jamais pu être mis en évidence dans les perfusats de cotylédons isolés avec de l'acétate radioactif (PEARLMANN et coll.), ni dans les coupes de placenta en présence d'œstrone et d'œstradiol (RYAN et ENGEL).

Le rôle des androgènes, comme précurseurs possibles des œstrogènes, avait déjà été pressenti par MAYER, qui montra que le tissu placentaire était capable de convertir, in vitro, la Δ -4-androsténone en œstrone ; mais on pensait cependant toujours que l'œstriol prenait naissance à partir de l'œstrone.

C'est le plus grand mérite de RYAN d'avoir cherché pour l'œstriol une autre origine et d'avoir réussi à montrer, in vitro,

que le tissu placentaire était capable de synthétiser directement l'œstriol à partir d'androgènes, comme la Δ -4- androsténedione ou le Δ -5- androsténetriol, sans passer par l'œstrone ou l'œstradiol comme intermédiaire.

Il s'agit là d'une découverte capitale qui ouvre sur la biogenèse des œstrogènes gravidiques des perspectives entièrement nouvelles.

Une étude parallèle des concentrations tissulaires d'œstrogènes dans le placenta, qui s'effondrent après ligature et remontent après perfusion in situ, montre bien que le siège de cette production d'œstrogènes est dans le placenta et non chez le fœtus, et, en même temps, que la présence de l'organisme fœtal est fondamentale pour l'élaboration des œstrogènes placentaires par la conservation d'une circulation adéquate dans le placenta fœtal.

Bien que cette opinion ait été défendue par certains auteurs (WAGNER, MICKULICZ, RADECKI, TENBERGE), il ne semble pas que ce soit la perturbation circulatoire, entraînée au niveau des villosités par la disparition des pulsations fœtales, qui soit en cause, mais plutôt des troubles de la nutrition et de l'oxygénation placentaires, en relation directe avec la circulation fœtale.

Puisqu'après la mort fœtale, ou la ligature du cordon in situ, les taux de pregnandiol et de gonadotrophine chorionique sont beaucoup moins affectés que ceux des œstrogènes, il faut bien admettre une sensibilité différente, aux phénomènes d'anoxie, des processus biochimiques placentaires qui conduisent à l'élaboration de ces diverses hormones.

Les derniers travaux sur la biogénèse des œstrogènes placentaires, nous ont déjà appris qu'il y avait plusieurs voies enzymatiques possibles pour conduire à l'œstriol, et que la progestérone, bien qu'au carrefour de certaines voies, n'intervenait pas dans toutes.

De toute façon, l'œstriol est en bout de chaîne, et on doit penser qu'il ne s'agit pas d'un produit de déchet, que l'organisme gravide a besoin de cette molécule qu'il fabrique en si grande quantité, ou de son précurseur immédiat qui est la 16-hydroxy-œstrone.

Comment concevoir, en effet, que cet organisme en élimine autant, alors qu'il sait si bien dégrader presque entièrement les œstrogènes qu'on lui injecte?

Et dans cet enchaînement de réactions, qui vont transformer progressivement des stéroïdes en C_{21} en stéroïdes en C_{19} puis en C_{18} , des enzymes puissantes et spécifiques sont nécessaires, exigeant la présence de leur co-enzyme (d'où le rôle des vitamines) et entraînant une consommation élevée d'énergie, donc d'oxygène.

Nous venons ainsi de résumer la question et d'exposer les faits biologiques tels qu'ils sont actuellement connus ou supposés. On doit ajouter que, de l'observation clinique comme des expériences de CASSMER, il ressort nettement que la circulation fœtale doit jouer un rôle essentiel dans le fonctionnement du trophoblaste endocrine. Lorsque la circulation du placenta fœtal est interrompue de façon notable (pincement de la tige funiculaire, alors que le placenta est resté en place) l'ensemble des œstrogènes disparaît rapidement des urines ; cependant, en étudiant de plus près les résultats de CASSMER, on s'aperçoit que la chute des éliminations urinaires de l'œstriol est plus rapide et plus complète que celle de l'œstrone-œstradiol. Lorsque la circulation placentaire est simplement perturbée ou ralentie (cas clinique des néphropathies gravidiques avec hypertension) et que le fœtus souffre in utéro, il semble bien que la synthèse de l'œstriol soit plus vite et plus profondément affectée que celle des autres œstroïdes ; c'est le grand intérêt du coefficient œstrogénique qui objective ces variations réciproques et permet d'en suivre l'évolution.

La technique mise au point au laboratoire de la Clinique Obstétricale, malgré quelques imperfections, donne des réponses fidèles et homogènes ; elle a été publiée et nous en rappellerons seulement les étapes essentielles : hydrolyse chlorhydrique ; extraction par l'éther ; reprise par le benzène additionné d'éther ou de méthanol, réaction de KOBER sur chacun des cinq éluats obtenus. Les trois premiers éluats correspondent au groupe œstrone-œstradiol ou OD, les deux derniers au groupe œstriol ou T, l'ensemble (OD + T) correspond aux œstroïdes totaux :

On connaît bien maintenant l'allure générale, au cours de la grossesse, de la courbe représentative de l'élimination des œstroïdes totaux exprimés en microgrammes par 24 heures. Mais autant, sinon plus, que l'appréciation de l'élimination globale des œstroïdes, l'étude des deux fractions œstrone-œstradiol d'une part, et œstriol d'autre part, paraît intéressante. Au cours de la grossesse

normale, alors que OD n'augmente que relativement peu, la fraction œstriol s'élève dès le début et ne cesse d'augmenter jusqu'à la fin de la gestation, passant de 100 microgrammes aux environs de 10.000 microgrammes au cours du neuvième mois ; on peut donc dire que l'œstriol paraît être véritablement l'œstroïde de la grossesse ou, du moins, son témoin d'élimination urinaire.

Appuyant cette opinion sur le résultat de très nombreux dosages effectués, tant au cours de grossesses normales que de grossesses pathologiques, Messieurs H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT et R. BÉTHOUX pensent que l'évolution de la fraction œstriol correspond assez exactement au degré de vitalité de l'œuf, et que le rapport OD/T exprime, soit l'utilisation métabolique par le fœtus et le placenta des substances chimiques fournissant en définitive au trophoblaste les éléments nécessaires à la sécrétion des œstrogènes, soit simplement l'activité du syncytium dans le cadre général d'un équilibre hormonal gravidique normal ou perturbé.

Un fait très démonstratif est le suivant : si, au cours d'une grossesse normale, on administre à la femme enceinte une certaine quantité d'œstrogènes de synthèse, la plus grande partie des métabolites urinaires de ces œstrogènes se retrouve dans la fraction œstriol. Si, au contraire, au cours d'une gestation pathologique, l'enfant meurt ou est en état de mort imminente, c'est essentiellement la fraction OD qui augmente, fait biologique qui se traduit aussitôt par l'augmentation du coefficient œstrogénique OD/T. On est donc conduit à attribuer une valeur très grande à ce rapport :

$$K = \frac{OD}{T} \times 100$$

(cette multiplication par 100 permettant d'obtenir un nombre entier d'utilisation commode) et le nom de « coefficient œstrogénique » que les auteurs lui ont donné en souligne la signification.

D'une façon très générale, plus le coefficient est faible, c'est-à-dire plus la fraction « œstriol » est importante par rapport à OD, meilleur est le pronostic.

Ce coefficient varie au cours de la grossesse normale ; il se situe normalement entre les chiffres 10 et 30 au cours des quatre

premiers mois de la gestation, pour descendre au-dessous du nombre 10 au cours du dernier trimestre.

En cas de menace d'avortement légitime et en dehors de l'action de facteurs mécaniques ou anatomiques d'interruption de grossesse, un coefficient œstrogénique trouvé entre 30 et 60 traduit la souffrance ovulaire ; trouvé supérieur à 60, il permet de porter un pronostic franchement défavorable.

A partir du quatrième mois de la grossesse, les variations physiologiques du coefficient, qui étaient jusque-là assez importantes, se normalisent. L'expérience permet de considérer comme très favorable un coefficient inférieur à 10 et, au contraire, comme de mauvais augure un coefficient supérieur à 30. Entre 10 et 30, ce sont les variations du coefficient, à l'occasion de deux ou trois examens successifs, qui possèdent seules une réelle signification.

On peut légitimement admettre que ces nouvelles méthodes d'exploration permettant le dosage séparé des œstroïdes urinaires, ouvrent de nouvelles possibilités dans le domaine de la surveillance et du traitement des grossesses pathologiques, et que l'analyse des variations du coefficient œstrogénique possède, du point de vue du pronostic foetal, un intérêt plus grand que le résultat isolé des dosages de pregnandiol et des œstrogènes totaux.

En cas de grossesse menacée dans son évolution, soit au cours des premiers mois (menace d'avortement), soit plus tard (dysgravidie avec hypertension, néphropathie gravidique, diabète), l'élévation du coefficient est de mauvais pronostic ; mais, si les chiffres extrêmes possèdent en eux-mêmes une valeur, il faut bien insister sur le fait que, seule, dans les cas habituels, la répétition des dosages hormonaux possède une réelle signification, donnant alors une idée assez exacte de la vitalité du trophoblaste ovulaire et, par voie de conséquence, de l'état de souffrance du fœtus in utero. Les chiffres obtenus sont naturellement comparés avec ceux fournis par le dosage des œstrogènes totaux et du pregnandiol et aussi par les données des examens colpo-cytologiques ; de toute façon la clinique préside à l'analyse de chaque cas pathologique et intègre les résultats fournis par le laboratoire dans le cadre de l'observation quotidienne des femmes enceintes malades ou menacées d'avortement. Placé dans ce contexte, nous considé-

rons le coefficient œstrogénique comme un bon guide thérapeutique. Ecartant pour le moment ce point de vue puisque l'efficacité des traitements œstrogéniques est encore en discussion, on dira simplement que l'accord peut être fait sur le grand intérêt pronostique offert par la recherche répétée du coefficient œstrogénique au cours des nombreux syndromes pathologiques qui peuvent être rencontrés au cours de la gestation et que son étude, qui extériorise assez simplement les variations de l'élimination urinaire des principaux œstroïdes et tout spécialement de l'œstriol, représente un intéressant progrès dans le cadre des recherches d'endocrinologie gravidique.

CHAPITRE III

NOS OBSERVATIONS

Nous allons maintenant reprendre l'étude de l'intérêt pronostique des dosages d'œstroïdes et du coefficient œstrogénique dans les dysgravidies du troisième trimestre de la grossesse ; nous verrons ensuite l'intérêt thérapeutique qui paraît s'attacher à l'utilisation des œstrogènes chez les femmes diabétiques enceintes.

LES DYSGRAVIDIES

Nous étudierons les observations des dysgravidies, après avoir fait un bref rappel clinique de ces syndromes.

On a proposé le terme « Dysgravidie » pour caractériser toute une série de syndromes résultant, en fin de grossesse, d'une perturbation de l'équilibre physiologique gravidique. Elles apparaissent, après le sixième mois de la grossesse chez des femmes jusque-là bien portantes et exemptes de toute tare rénale antérieure, ou surajoutent parfois, à cette époque, leurs effets à ceux d'une néphrite chronique ou d'une hypertension essentielle antérieures qu'elles compliquent. Les aspects cliniques en sont divers et elles peuvent se compliquer dangereusement pour la mère. Les formes essentielles guérissent dans la majorité des cas avec l'accouchement, ne récidivant pas, en règle, lors d'une grossesse ultérieure.

On groupe ainsi sous le terme de « Dysgravidies du troisième trimestre », soit des formes sans protéinurie, soit les néphropathies

gravidiques, celles-ci étant caractérisées par l'association de signes cliniques (albuminurie, hypertension, œdèmes apparents ou latents) d'un syndrome humoral (acidose, hyperlipidémie, hypoprotéïnémie) et d'une modification toujours nette des bilans hormonaux.

Nous étudierons ainsi 65 observations de dysgravidies où les dosages hormonaux ont été répétés ; 17 observations ont trait à des dysgravidies avec hypertension, 40 fois il s'agit de néphropathies gravidiques essentielles, huit fois de néphropathies surajoutées. Ces observations figurent dans le rapport de Messieurs PIGEAUD, BURTHIAULT et BETHOUX.

Nous ferons, pour ces 65 observations, état de 218 dosages fractionnés des œstroïdes urinaires, avec étude du coefficient œstrogénique ; dans tous les cas la recherche de la pregnandiolurie a été faite de façon systématique, seules 37 observations, par contre, font état d'une colpo-cytologie.

Nous mettrons en parallèle les éléments du pronostic tirés de l'étude du résultat des examens biologiques avec l'étude de l'évolution clinique pour discuter ensuite, à propos des faits discordants. Nous envisagerons d'abord les cas où le pronostic biologique était favorable, puis ceux où il était mauvais.

I. - Le pronostic biologique était favorable :

Le taux des œstroïdes restait satisfaisant, ou s'élevait au cours des dosages consécutifs ; le coefficient œstrogénique restait relativement bas.

1^{er} exemple :

Mme G..., obs. n° 523, mars 1960. Accouchement probable fin février.

		OD	660	
18 janvier :	Œstroïdes totaux :	4.560 ⁽¹⁾	K = $\frac{OD}{T} = \frac{660}{9.900}$	× 100 = 18
1 février :	—	11.820	—	= 2,6
21 février :	—	9.540	—	= 1,9
26 février :	—	11.280	—	= 3,1
29 février :	—	9.080	—	= 3,9

3 mars : Accouchement spontané : garçon vigoureux de 4.200 g pesant 4.280 g à sa sortie du Service.

(1) Les résultats des dosages d'œstroïdes sont exprimés en microgrammes.

2^e exemple :

Mme B..., obs. n° 1565, juillet 1959. Accouchement probable 20 juillet 1959.

8 mai	: Œstroïdes totaux :	5.720	$K = \frac{OD}{T} = \frac{840}{4.920} \times 100 = 17$
18 juin	: —	3.600	— = 10
22 juin	: —	2.580	— = 20
25 juin	: —	6.300	— = 11,7
29 juin	: —	5.280	— = 7,3
2 juillet	: —	7.880	— = 5,6

Accouchement le 5 juillet : garçon vigoureux de 2.300 g, pesant 2.490 g à sa sortie du Service.

Rentrent dans cette première catégorie de faits (pronostic biologique favorable) 39 observations de dysgravidies avec hypertension ou de néphropathies gravidiques.

Ce pronostic s'es trouvé confirmé 34 fois par la naissance à terme, ou provoquée avant terme, d'enfants vivants et de vitalité normale, sortis ultérieurement du Service en excellent état ; dans cinq observations ce pronostic basé sur l'étude favorable des éliminations d'œstroïdes urinaires s'est avéré faux :

1. — Mme M..., obs. 1091, mai 1959 - Néphropathie gravidique.

— Dosages d'œstroïdes satisfaisants. Coefficient œstrogénique inférieur à 10.

— Dosages de pregnandiol : 18, 16, 12, 12.

— Accouchement prématuré non provoqué : garçon vivant de 1.600 g qui meurt rapidement.

— Autopsie : malformation intestinale avec microcôlon.

La courbe représentative de la pregnadiolurie a, dans ce cas, donné des renseignements plus exacts que l'étude de l'élimination des œstroïdes.

2. — Mme P..., obs. 1277, juin 1958 - Néphropathie gravidique.

— Dosages d'œstroïdes satisfaisants. Derniers coefficient : 2,6.

— Dosages successifs de pregnandiol : 20, 43, 17, 12.

— Accouchement 15 jours avant terme : fille de 1.500 g morte au cours du travail.

— Autopsie négative.

Ici encore, l'évolution du pregnandiol traduisait bien la souffrance foetale.

3. — Mme V..., obs. 1209, mai 1958 - Néphropathie gravidique.

— Dosages d'œstroïdes totaux très inférieurs à la normale, mais coefficient : 7,2, paraissant traduire un métabolisme correct des œstrogènes.

— Pregnandiol bas : 21, 15.

— Mort du fœtus in utero à 8 mois et demi : fille mort-née de 1.800 g.

On a été induit en erreur par le coefficient œstrogénique. C'est là un fait que l'on connaît bien maintenant, à savoir que lorsque l'élimination urinaire des œstroïdes est très abaissée, le coefficient perd souvent toute signification.

4. — Mme B..., obs. 718, février 1955. Néphropathie gravidique avec poussées paroxystiques du type néphrite aiguë.

— Dosages d'œstroïdes satisfaisants. Dernier coefficient : 7,5.

— Pregnandiol urinaire très bas : 5,2.

— Accouchement à 7 mois et demi d'un garçon de 1.200 g qui meurt rapidement.

On remarque que la mort de l'enfant peut être imputée à la prématuration et que, par ailleurs, les dosages de pregnandiol se situaient à un taux tellement bas qu'il était difficile d'en tenir compte, une souffrance rénale importante empêchant l'interprétation correcte de la pregnandiolurie.

5. — Mme Ch..., Pathologie de la grossesse. Registre XXIV, p. 103. Néphropathie gravidique.

— Dosages d'œstroïdes satisfaisants, mais dernier coefficient : 9.

— Pregnandiol : 12,9.

La malade quitte le Service et revient accoucher, 10 jours plus tard, à 7 mois, d'une fille macérée, morte in utero depuis quelques jours. Aucun dosage n'a pu être effectué au cours des 10 jours précédant l'accouchement. Bien que de ce fait cette observation ne soit pas complète, on la garde pour montrer que, tandis que les dosages d'œstroïdes totaux et de pregnandiol fournissaient des renseignements exacts, on a été conduit à un optimisme injustifié par le taux resté favorable du coefficient.

2. - Le pronostic biologique était défavorable :

Le dosage des œstroïdes totaux, associé à l'étude du coefficient œstrogénique, a conduit à porter, en fin de grossesse, un pronostic nettement défavorable.

Voici un exemple :

Mme B..., obs. 183, janvier 1960 - Néphropathie gravidique.

7 janvier : Œstroïdes totaux : 1.560

$$K = \frac{OD}{T} \times 100 = 3,6$$

14 janvier : Œstroïdes totaux : 2.100

$$K = \quad \quad \quad = 16,6$$

20 janvier : Œstroïdes totaux : 1.500

$$K = \quad \quad \quad = 6,6$$

Mort du fœtus in utero vers le 20 janvier et le 23 janvier, accouchement d'un garçon mort-né de 2.700 g.

Dans cette catégorie de faits, on relève 16 observations de dysgravidies avec hypertension ou de néphropathies gravidiques.

Ce pronostic biologique défavorable s'est révélé exact dans 12 observations, dans 4 autres il a été heureusement démenti par les faits.

1. — Mme C..., obs. 607, mars 1958 - Néphropathie gravidique.

— Dosages hormonaux : 27 février : Œstroïdes totaux : 7.400 K = 25
PG = 19

6 mars : — 5.000 K = 32
PG = 30

13 mars : — 4.000 K = 15
PG = 35

Accouchement prématuré à 8 mois d'un garçon de 2.100 g pesant 2.500 g à la sortie du Service.

Ici, on pourrait discuter en notant l'abaissement favorable du coefficient toujours est-il qu'on avait porté un mauvais pronostic.

2. — Mme R..., obs. 1163, mai 1956 - Dysgravidie avec hypertension.

— Dosages hormonaux : 4 mai : Œstroïdes totaux : 5.240 K = 16,9
PG = ?

21 mai : — 5.060 K = 28,5
PG = 47

Accouchement non provoqué d'un garçon vivant de 2.950 g, sorti vivant du Service.

Ici c'est le taux élevé et ascendant du coefficient œstrogénique qui a induit en erreur.

3. — Mme M..., obs. 2615, novembre 1956 - Néphropathie gravidique.

— Dosages hormonaux : 19 octobre : Œstroïdes totaux : 5.640 K = 9,5
PG = 94
30 octobre : — 8.820 K = 4,2
PG = 74
5 novembre : — 2.641 K = 3,8
PG = 76

Accouchement au voisinage du terme d'une fille vivante de 4.040 g.

Il s'agit ici très probablement d'une erreur dans la technique du dosage des œstroïdes, l'abaissement brutal de leur taux d'élimination est du reste en discordance avec l'évolution de la pregnandiurie.

4. — Mme M..., obs. 117, janvier 1960 - Néphropathie gravidique.

Dosages hormonaux : 20 décembre : Œstroïdes totaux : 5.820 K = 10,1
PG = 26
7 janvier : — 3.760 K = 16,8
PG = 22

Accouchement spontané le 12 janvier d'un garçon vivant de 2.000 g, sorti en bon état du Service.

Bien que les œstroïdes totaux ne soient pas très bas, leur diminution au cours de deux dosages successifs, avec élévation complémentaire du coefficient œstrogénique, devait faire porter un pronostic défavorable.

3. - Le pronostic biologique était difficile à formuler

Ou encore l'évolution clinique ultérieure n'a pas permis de juger de la valeur des dosages.

Nous ferons état ici de 10 observations difficiles à classer.

Dans une première série de cas, les résultats des dosages d'œstroïdes montraient que la situation restait dangereuse malgré le traitement, sans cependant être suffisamment bas pour se situer dans la zone d'insécurité totale.

Voici un exemple :

Mme B..., obs. 2463, octobre 1959 - Néphropathie gravidique surajoutée.

Dosages hormonaux : 7 octobre : Œstroïdes totaux : 2.940 K = 22,5
PG = 34
13 octobre : — 5.700 K = 13,1
PG = 23
19 octobre : — 4.200 K = 14,1
PG = 29

Ces résultats traduisent évidemment une situation dangereuse.

— Accouchement prématuré, à 8 mois et demi, d'un enfant de 1.800 g vivant qui s'est élevé normalement par la suite. Cette hypotrophie fœtale correspond assez bien au résultat des dosages biologiques ; mais avant la naissance le pronostic était difficile.

D'autres fois, le pronostic basé sur l'étude de l'élimination des œstrogènes est rendu difficile du fait de la discordance existant entre le taux des œstroïdes et l'orientation évolutive du coefficient.

Mme Ey..., obs. 1303, juin 1958 - Néphropathie gravidique.

Dosages hormonaux :	29 mai :	Œstroïdes totaux :	2.600	K = 4,8
				PG = 25
	2 juin :	—	2.520	K = 3,5
				PG = 30

— Accouchement le 8 juin, à huit mois, d'un garçon vivant de 1.700 g pesant 1.800 g à la sortie du Service.

Il est évident que le taux très bas, en même temps que la diminution progressive des éliminations urinaires des œstroïdes totaux, étaient de mauvais pronostics ; ici, c'est le coefficient œstrogénique qui a eu raison.

Enfin, dans une autre série de faits, il est difficile de juger de la valeur pronostique des éliminations hormonales, des dosages favorables étant suivis de la naissance d'enfants vivants, mais nettement hypotrophiques et débiles.

Mme Ba..., obs. 779, avril 1956. Néphropathie gravidique surajoutée à une néphrite chronique de type mineur.

Dosages hormonaux :	19 février :	Œstroïdes totaux :	2.120	K = 6
				PG = 23
	20 mars :	—	2.720	K = 10
				PG = 24
	27 mars :	—	3.680	K = 4,3
				PG = 12

Accouchement spontané le 4 avril, à sept mois, d'un garçon vivant de 1.000 g mort huit jours après la naissance.

Il est bien difficile de formuler un pronostic biologique car, malgré un abaissement global de l'élimination urinaire des hormones stéroïdes, l'évolution des dosages successifs n'étaient pas défavorable.

Mme Be..., obs. 2174, septembre 1959 - Néphropathie gravidique.

Dosages hormonaux : 4 septembre :	Oestroïdes totaux :	3.640	K = 61,8
			PG = 54
7 septembre :	—	4.840	K = 19
			PG = 40
13 septembre :	—	4.180	K = 34,8
			PG = 30
17 septembre :	—	3.660	K = 22
			PG = 27

Le 20 septembre, accouchement spontané à 7 mois et demi. Fille vivante de 1.500 g sortie en bon état du Service.

Le taux un peu insuffisant des œstroïdes et du pregnandiol et l'évolution du coefficient conduisaient à porter un pronostic réservé. L'hypotrophie fœtale a justifié ce pronostic et cependant l'enfant, ni vivant, s'est élevé normalement par la suite.

4. - Toujours dans ce même domaine du pronostic biologique au cours des dysgravidies, il a paru intéressant de revoir, dans un tableau, les cas, relativement récents, de mort du fœtus in utero en fin de grossesse. Ce tableau mentionne le résultat donné par les dosages d'œstroïdes au moment même de la mort fœtale.

Date des dosages	Oestroïdes totaux	Coefficient	Date de la mort du fœtus in utero
15 janvier 1958	8.240	30	16 janvier
23 janvier 1958	6.330	76	27 janvier
11 février 1958	3.560	7	19 février
13 mars 1958	1.960	25	11 mars
26 mai 1958	720	12,5	25 mai
10 mars 1959	2.160	51,2	11 mars
10 décembre 1959	1.860	19,2	12 décembre
17 décembre 1959	2.100	30	16 décembre
7 janvier 1960	1.560	36	début janvier
18 mars 1960	1.080	28,5	15 mars
18 avril 1960	4.980	30	25 avril

Ce tableau est tiré d'une étude des dosages faite à la Clinique Obstétricale par le Dr Carvalho, de Porto, assistant à titre étranger à la Faculté de Lyon. Il montre qu'en cas de dysgravidie, la

mort du fœtus in utero est immédiatement précédée ou accompagnée d'un abaissement des œstroïdes totaux avec élévation complémentaire du coefficient œstrogénique ; à propos de 11 observations, on ne trouve dans chaque colonne de chiffres qu'une seule exception.

En résumé, le pronostic biologique étayé sur l'élimination urinaire des œstroïdes totaux avec recherche complémentaire du coefficient œstrogénique a été étudié dans 65 observations de dysgravidies :

39 fois le pronostic était favorable ; il s'est révélé inexact dans cinq observations, soit dans 13 pour cent des cas.

16 fois ce pronostic était défavorable ; il s'est heureusement révélé inexact dans quatre observations, soit dans 25 pour cent des cas.

On note qu'au total, le pronostic biologique a été confirmé dans 80 pour cent des cas par l'évolution clinique.

Dans 10 observations il a été impossible de formuler un pronostic biologique valable, du fait de la discordance de certains résultats, ou encore parce que, a posteriori, les faits cliniques n'ont pas permis de juger de la valeur des dosages : un pronostic favorable étant suivi de la naissance d'un enfant vivant, mais nettement hypotrophique et difficile à élever.

Les résultats d'ensemble sont donc intéressants.

DIABÈTE ET GROSSESSE

Nous ne reprendrons pas ici toutes les observations de diabète compliqué de grossesse, ou de diabète gravidique, étudiées dans le Service. Nous ne voulons pas faire de statistique car, en tout état de cause, le nombre de nos observations est trop limité et que, par ailleurs, nous n'avons pas de série témoin.

Nous voulons seulement rapporter quelques observations qui nous paraissent très démonstratives ; elles concernent des diabètes sévères, comportant dans la plupart des cas des antécédents

de mort foétale au cours d'une grossesse précédente. Nous résumerons ces observations en précisant pour chacune d'elles la thérapeutique hormonale instituée en fonction des dosages.

Ces observations figurent dans le rapport de Messieurs H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT et R. BÉTHOUX, d'autres figurent dans la thèse de H. GUILLAUD, Lyon 1962.

La question doit être examinée dans deux circonstances : valeur de l'élimination des œstroïdes au moment où est envisagée une interruption de la grossesse pathologique ; intérêt des dosages au cours de l'évolution même de la grossesse pour régler la posologie des médicaments hormonaux, en particulier la thérapeutique œstrogénique.

Le premier point ne nous retiendra pas ; le problème de l'interruption de la grossesse est, en ce cas, plus facile à résoudre qu'en cas de dysgravidie essentielle ; l'enfant est, chez les diabétiques, de volume supérieur à la normale, et ce n'est pas son poids qui peut conduire à différer une intervention. En principe, la naissance doit être provoquée dès que la maturité du produit de conception est suffisante, c'est-à-dire au début du neuvième mois. Cela est vrai même dans les cas de diabète maternel bénin, et devant cette sorte d'impératif catégorique, si les dosages biologiques aident à prendre une décision, ils ne la commandent pas.

C'est le second point que nous nous proposons seulement de développer ici, car il apparaît comme extrêmement important. A la Clinique Obstétricale, on partage sans réserve l'opinion de ceux qui, à la suite des SMITH et de Priscilla WHITE, croient à l'efficacité de la thérapeutique hormonale ; les observations qui vont être étudiées maintenant doivent, semble-t-il, fortifier cette conviction.

Toutes les fois qu'une femme diabétique enceinte arrive dans le Service, une thérapeutique hormonale est immédiatement prescrite. On administre alors des œstrogènes de synthèse (distilbène et éthinyl-œstradiol) sans avoir jamais recours aux injections intramusculaires d'œstradiol et ceci, contrairement à ce que conseille P. WHITE. La dose quotidienne d'œstrogènes de synthèse est réglée en fonction des résultats des dosages biologiques et varie suivant les cas : distilbène de 25 à 100 mg par jour, éthinyl-œstradio de 500 à 3.000 grammes. En outre, et suivant les résultats fournis par l'étude de la pregnandiolurie, on utilise les injections

intra-musculaires de progestérone-retard à la dose de 125 à 250 mg par semaine. Il faut bien comprendre qu'un certain nombre d'observations ne permettent pas de se rendre compte des effets de la thérapeutique, soit que ces effets ne soient pas évidents et que la vitalité de l'œuf ne paraisse pas modifiée par le traitement, soit que, du fait de l'arrivée tardive des malades dans le service, les dosages biologiques ne puissent extérioriser les résultats du traitement.

Nous devons donc nous limiter ici à l'étude de huit observations susceptibles, du fait de la possibilité de dosages répétés d'œstroïdes urinaires, de rendre compte des effets de la thérapeutique.

Mme B..., obs. 2541, 1959.

Primigeste - DR : 17 février 1959 - AP : 27 novembre 1959.

28 septembre 1959 : Cœstroïdes totaux : 6.360 K = 20,3 PG = 34,3

Traitement : Distilbène 50 mg - Ethinyl - Cœstradiol 3.000.

5 octobre 1959 : Cœstroïdes totaux : 5.300 K = 19 PG = ?

7 octobre 1959 : — 5.400 K = 17 PG = 52

11 octobre 1959 : — 7.200 K = 9,6 PG = ?

A partir du 15 octobre, et malgré le traitement hormonal actif, les bilans deviennent défavorables.

19 octobre 1959 : Cœstroïdes totaux : 4.080 K = 14 PG = 32

25 octobre 1959 : — 2.760 K = 26 PG = 37

29 octobre 1959 : — 1.440 K = 37 PG = 46

Mort du fœtus in utero le 26 octobre. Accouchement d'un macéré.

Mme P..., obs. SJ 246, 1962 - Diabète connu depuis 1960.

1961 : Accouchement spontané à 8 mois, fille 3.700 g, morte 3 jours plus tard, d'affection non précisée.

DR : 3 juin 1961 - AP : 13 mars 1961.

20 septembre 1961 : Cœstroïdes totaux : 435 K = ? PG = ?

Thérapeutique : Distilbène 25 mg, éthinyl-œstradiol : 1000, doses augmentées progressivement au cours de la grossesse.

10 octobre 1961 : Cœstroïdes totaux : 1.080 K = 63 PG = 23

13 décembre 1961 : — 6.680 K = 9,8 PG = 42

21 janvier 1962 : — 9.000 K = 6 PG = 28

3 février 1962 : — 13.600 K = 3,9 PG = 32

13 février 1962 : — 14.000 K = 14,3 PG = 53

21 février 1962 : — 14.240 K = 6,8 PG = 34

27 février 1962 : accouchement spontané d'une fille de 3.000 g vigoureuse quittant le Service en bon état.

Mme C..., obs. 2867, 1960.

Deux grossesses antérieures sans incidents : 3.300 et 3.350 g en bonne santé, diabète révélé en 1959.

Grossesse actuelle : DR : 22 mars 1960 - AP : 2 janvier 1961.

Adressée dans le Service à 6 mois pour hydramnios. Le 3 octobre 1960

5 octobre 1960 : Œstroïdes totaux : 5.220 K = 11,5

Traitement : Distilbène 25 mg - Ethinyl-œstradiol 2.000.

8 novembre 1960 : Œstroïdes totaux : 5.760 K = 11

30 novembre 1960 : — 4.500 K = 10,2

9 décembre 1960 : accouchement provoqué, garçon de 4.000 g en bon état à la sortie du Service.

Mme G..., obs. 2632, 1954.

2 grossesses avec gros enfants vivants avant la découverte du diabète.

3^e grossesse, mort du fœtus in utero et accouchement d'un macéré de 4.000 g.

4^e grossesse : accouchement d'un enfant vivant qui meurt rapidement après la naissance.

Grossesse actuelle : DR : 4 avril 1954 - AP : 14 janvier 1955.

9 décembre 1954 : Œstroïdes totaux : 4.900 K = 8,8 PG = 78

Traitement : distilbène 50 mg par jour.

12 décembre 1954 : Œstroïdes totaux : 6.300 K = 6,7 PG = 49

16 décembre 1954 : — 10.270 K = 4,4 PG = 24

20 décembre 1954 : Césarienne ; enfant vivant de 3.600 g sorti vivant du Service.

Mme P..., obs. 2578, 1960 - Diabète apparu en 1951 ; plusieurs comas. Traitement insulinique 80 à 110 unités quotidiennes.

1^{re} grossesse 1950 : enfant 4.000 g mort immédiatement après la naissance.

2^e grossesse 1955 : accouchement prématuré non provoqué, enfant de 2.800 g qui meurt rapidement.

Grossesse actuelle : DR : 28 février 1960 - AP : 8 décembre 1960.

27 mai : Œstroïdes totaux : 520 K = 62,5 PG = 6,9

10 juillet : — 1.960 K = 80 PG = 8,4

Traitement : distilbène 50 mg par jour.

Progestérone retard 125 mg par semaine.

15 octobre : Œstroïdes totaux : 4.920 K = 7,8 PG = 18,5

25 octobre : — 10.800 K = 9 PG = 94

28 octobre : — 5.700 K = 2,1 PG = 59

Traitement : Distilbène 50 mg par jour - Ethinyl-œstradiol 1.000. Progestérone retard : 125 mg par semaine.

31 octobre : Œstroïdes totaux : 5.300 K = 6,7 PG = 38,3

3 novembre : Césarienne à huit mois : enfant vivant 4.300 g en bon état à la sortie du Service.

Mme F..., obs. 1572 - 1958.

1^{re} grossesse : enfant de 4.800 g en bonne santé : découverte du diabète à cette occasion.

Grossesse actuelle : DR : 1^{er} novembre 1957 - AP : 10 août 1958.

18 février 1958 : Œstroïdes totaux : 1200 K = 15 PG = 14

Traitement : Distilbène 25 mg - Ethinyl-œstradiol : 500.

8 avril 1958 : Œstroïdes totaux : 1.350 K = 16 PG = 17

Traitement : Distilbène 50 mg - Ethinyl-œstradiol 1.000.

Progestérone retard 250 mg par semaine.

12 mai 1958 : Œstroïdes totaux : 520 K = 11,5 PG = 54

Traitement : Distilbène 100 mg - Ethinyl-œstradiol 3.000

1^{er} juin : Œstroïdes totaux : 760 K = 18 PG = 25

8 juin : — 1.440 K = 12 PG = 27

15 juin : — 1.040 K = 31 PG = 37

22 juin : — 1.520 K = 5,7 PG = ?

29 juin : — 3.560 K = 11 PG = 74

6 juillet : — 3.760 K = 10 PG = 70

10 juillet : Césarienne à huit mois. Enfant vivant de 3.700 g en bon état à la sortie du Service.

Mme D..., obs. 1710, 1959 - Diabète apparu à l'âge de 12 ans (70 unités).

1^{re} grossesse 1957 : accouchement provoqué à huit mois un quart ; enfant de 3.100 g. Bonne santé.

2^e grossesse 1958 : accouchement prématuré non provoqué ; enfant de 2.500 g ; mort rapide.

Grossesse actuelle : DR : 14 novembre 1958 - AP : 24 août 1959.

17 juin 1959 : Œstroïdes totaux : 3.000 K = 40

Traitement : Distilbène 50 mg + Ethinyl-œstradiol 3.000. Progestérone retard : 250 mg par semaine.

19 juin 1959 : Œstroïdes totaux : 2.500 K = 42 PG = 19

21 juin 1959 : — 3.000 K = 40 PG = 65

24 juin 1959 : — 1.920 K = 60 PG = 40,5

Traitement : la dose de Distilbène est portée à 75 mg par jour.

1^{er} juillet 1959 : Œstroïdes totaux : 3.370 K = 8 PG = 50

5 juillet 1959 : — 2.580 K = 20 PG = 53

8 juillet 1959 : — 5.110 K = 7,4 PG = 59

12 juillet 1959 : — 8.175 K = 4,8 PG = 52

16 juillet 1959 : — 7.560 K = 3,2 PG = 36

20 juillet 1959 : — 8.280 K = 5,6 PG = 30

23 juillet 1959 : — 6.880 K = 7,5 PG = 41

27 juillet 1959 : — 5.220 K = 9,6 PG = 34

27 juillet : Accouchement provoqué à 8 mois. Enfant vivant, 3.400 g, sorti en bon état du Service.

Mme M..., obs. 487 - 1960 - Diabète apparu à 17 ans, très instable.

1^{re} grossesse 1958 : accouchement prématuré à 6 mois, enfant de 1.700 g mort rapidement.

Grossesse actuelle : DR : 14 juin 1959 - AP : 24 mars 1960.

12 octobre 1959 : CŒstroïdes totaux : 580 K = 45 PG = 22

Traitement : Distilbène 25 mg + Ethinyl-œstradiol 2.000.

10 décembre 1959 : CŒstroïdes totaux : 5.000 K = 4,1 PG = 50

20 janvier 1960 : — 7.320 K = 10 PG = ?

2 février 1960 : — 9.240 K = 6,9 PG = 94

15 février 1960 : — 7.560 K = 5 PG = 38

21 février 1960 : — 5.080 K = 17,5 PG = 61

25 février : accouchement provoqué : garçon vivant de 3.500 g en bon état à la sortie du Service.

Ces observations sont extrêmement intéressantes. Elles sont peu nombreuses, mais quelques faits observés complètement sont souvent plus démonstratifs que des statistiques importantes colligeant des faits hétérogènes.

On remarquera que six fois sur huit, et malgré un traitement correct équilibrant le diabète, une précédente grossesse s'était terminée par la naissance d'un enfant mort. Par ailleurs, les modifications heureuses des bilans biologiques, sous l'influence d'une thérapeutique hormonale, sont assez impressionnantes. Bien entendu, la preuve formelle de l'efficacité du traitement n'est pas apportée et ce traitement échoue en certains cas ; il n'en est pas moins intéressant de reconnaître son succès dans la plupart des observations, et de noter que les diabètes graves, mieux repérés et mieux suivis, donnent un pourcentage de succès supérieur à celui obtenu dans les diabètes de gravité moyenne qui inquiètent moins, de telle sorte que les malades arrivent plus tard dans le Service et sont peut-être traitées moins énergiquement.

En résumé, dans les cas où un diabète est associé à une gestation, les bilans hormonaux rendent un compte assez exact de l'évolution de l'équilibre gravidique et permettent, le plus souvent, d'apprécier la vitalité de l'œuf. Les éléments du pronostic biologique rendent service, en association avec la clinique, en témoignant du moment favorable pour l'interruption de la grossesse ; mais surtout, et c'est là une particularité de l'association diabète et grossesse, ces bilans donnent la possibilité de diriger et de régler la thérapeutique hormonale qui semble, réellement, donner des résultats supérieurs à ceux obtenus par la seule équilibration du diabète maternel.

CONCLUSIONS

Utilisant des documents recueillis à la Clinique Obstétricale au cours des dernières années, documents qui ont fait l'objet d'un rapport au Congrès des Gynécologues et Obstétriciens de langue française à Nancy en 1961, et de documents plus récents rapportés dans la thèse de H. GUILLAUD (Lyon, 1962), on a essayé de montrer l'intérêt pronostique présenté par les dosages fractionnés d'œstroïdes urinaires chez les femmes enceintes présentant une dysgravidie, et l'intérêt thérapeutique qui semble s'attacher à l'administration d'œstrogènes dans les cas d'association diabète et grossesse.

Dans les dysgravidies du troisième trimestre de la gestation (dysgravidies avec hypertension, néphropathies gravidiques essentielles ou néphropathies gravidiques surajoutées) les dosages d'œstroïdes, qui permettent d'apprécier non seulement l'élimination des œstroïdes totaux, mais encore les variations relatives, grâce au coefficient œstrogénique, de l'œstrone, de l'œstradiol et de l'œstriol, possèdent une valeur pronostique qui paraît démontrée. Le pronostic biologique, qui s'appuie naturellement aussi sur les dosages répétés de pregnandiol et sur les résultats des examens colpo-cytologiques en association avec des examens cliniques quotidiens, est, en particulier, d'un précieux secours lorsqu'il s'agit de décider, au début du neuvième mois, de l'opportunité d'une interruption de grossesse.

Ce même intérêt se retrouve dans les cas d'association de diabète et grossesse ; mais les observations que nous publions ont pour but de montrer l'intérêt thérapeutique qu'offre l'administration d'œstrogènes, à assez fortes doses, au cours de la grossesse. Nous rapportons huit observations de diabète sévère ayant, six

fois sur huit, entraîné la mort de l'enfant au cours de la précédente grossesse. Dans ces huit observations, nous avons constaté, en association avec notre action thérapeutique, une amélioration des bilans hormonaux, et sept enfants sur huit sont nés vivants et sortis vivants du Service. Ces quelques faits, s'ils ne suffisent pas à une démonstration formelle, montrent, cependant, l'intérêt de la thérapeutique œstrogénique au cours des gestations compliquées de diabète.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
H. PIGEAUD.

Vu et Permis d'imprimer.

LYON, le 29 Janvier 1963

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- BAULD, GIVNER, ENGEL et GOLDZIEMER. — Canadian. J. Biochem. Physiol., 38 : 213, 1960.
- BETHOUX. — Dosage fractionné des œstroïdes urinaires et coefficient d'utilisation œstrogénique. Ann. de biol. clinique, 19 (7-9) : 503-520, 1961.
- BORTH et De WATTEVILLE. — Vitamines and Hormones, n° 10 : p. 141, 1952.
- BORTH. — Vitamines and Hormones, 15 : 259, 1957.
- BORTH. — In Symposium on Prenatal Care, p. 57, 1959 - (P. Noordhoff, édit.) Groningen.
- BORTH. — Métabolisme et dosage des œstrogènes au cours de la grossesse. XIX^e Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique, Nancy 1961. Gyn. Obst., tome 13, n° 1 bis, 1961.
- BOURG et VAN MAENSEL. — Ann. Endocrin., 14-2 : 262, 1953.
- BREITNER. — J. Arch. Gynak, 185 : 258, 1954.
- BROCHIER (A.) et MAGNIN (P.). — Communication personnelle, 1960.
- BROWN. — Biochem. Journal, 60 : 185, 1955.
- BURTHIAULT R. — Quelques réflexions à propos des dosages hormonaux au cours de l'état gravidique. Revue Franç. de Gyn. et Obst., T 48/7, 8/1953, 26.
- BURTHIAULT R. et BETHOUX R. — Les éliminations hormonales chez les femmes enceintes atteintes de néphropathie gravidique ou d'hypertension évolutive en fin de grossesse. J. de Méd. de Lyon, 5 déc. : 887-895, 1956.

CASSMER. — Acta Endocrin (suppl. 45), 1959.

CHAMPY, COUJARD et DEMAY. — Ann. Endocrin., 11/3 : 195, 1950.
11/4 : 307, 1950.

CHARVET F. — Elimination urinaire des Hormones Stéroïdes au cours de la grossesse. Thèse, Lyon, 1951.

CORNER et CSAPO. — Brit. Méd. J., 1 : 687, 1953.

COURRIER. — Endocrinologie de la gestation. Masson, édit., Paris, 1945.

COURRIER et BACLESSE. — Equilibre hormonal au cours de la gestation. Ann. Endocrin. Bruxelles, 1955.

DECLERCK in J. SNOECK. — Le Placenta humain. Masson et Cie, édit., Paris, p. 515, 1958.

DELLA-BECCA. — Folia Endocrinol., 4 : 119, 1951.

DESJACQUES N. — Thèse Lyon, 1961.

DICZFALUZY. — Acta Endocrinol. (suppl. 12), 1 : 175, 1953.

DICZFALUZY et LAURITZEN. — Œstrogen beim Menschen. Springer, édit. Berlin. Göttingen. Heidelberg, 1961.

DICZFALUZY et LINDKVIST. — Acta Endocrinol., 22 : 203, 1956.

DOIZY. — Endocrinology, 30 : 933, 1942.

FARRAN. — Etude critique de la valeur des dosages hormonaux chez les femmes enceintes atteintes de néphrite chronique. Thèse, Lyon, 1960.

FRANCK. — The Female sex Hormone. Cl. Thomas, édit., Springfield, 122, 1929.

GAUDEFROY. — C. R. Soc. Fr. Gyn., 26/2 : 343, 1956.

GUILLAUD. — A. propos de l'association diabète et grossesse. Thèse, Lyon, 1962.

GULDBERG. — Acta Obs. et Gyn. Scand., 15 : 343, 1936.

HENDON et MELIK. — J. Kent, M.A., 3 : 141, 1955.

HILLS, VENNING, DOAN, WEBSTER, RICHARSTON. — J. Clin. Investig., 33 : 1466, 1954.

HOBKIRK, ALFHEIM et BUGGE. — Hydrolysis of œstrogen conjugates in diabetic pregnancy urines. J. chir. endocr. and metab. Vol. 19, n° 10, p. 1352, oct. 1959.

HUFMAN, THAYER et DOISY. — J. Biol. chemi., 133 : 567, 1940.

HUNT et MAC CONAHEY. — Amer. J. Ovst. and Gyn., 66 : 970, 1953.

JAILER et KNOWLTON. — J. Clin. Investig., 29 : 1430, 1950.

JAILER et KNOWLTON. — Bull. of California Cent., 2 : 806, 1951.

JAYLE. — Biogénèse des Hormones ovariennes. Exposés annuels de biochimie médicale, 175, 1948.

JAYLE. — Endocrinologie de la gestation, 147, 1950.

JAYLE. — Exploration de la fonction endocrinienne de la gestation. Gyn., Obst., 49 : 4, 1950.

JAYLE. — Biogénèse et métabolisme intermédiaire de la Folliculine. Exposés annuels. XIV. Masson, édit., Paris, 1952.

JAYLE. — Endocrinologie de la gestation. Ann. Endocrin., VI : 93, 1954.

JAYLE. — Bull. Soc. Roy. Belge, Gyn. Obs., 30/3 : 252, 1960.

JUNOD O. — Thèse, Lyon, 1958.

KAISER. — J. Clin. Endoc. and Med., 16 : 1351, 1956.

KNOWLTON, KUGE et JAILER. — J. Clin. Endocrin., 9 : 514, 1949.

LAFOND. — Folliculine et grossesse. Bull. des Assoc. Gyn. Obst., Paris, 1 : 260-261, 1949.

LAPLANCHE. — Grossesse diabétique et pré-diabétique. Traitement hormonal. Thèse, Paris, 1954.

- LEHUREAU. — Le dosage des œstrogènes au cours de la grossesse normale. Thèse, Lyon, 1955.
- LELONG, VANDEL, BORNICHE et JAYLE. — Ann. Endocrin., 12 : 922, 1951.
- LEVITZ, CONDON et DAWEIS. — Fed. Proc., 14 : 245, 1955.
- MAGNIN. — Physiologie des œstrogènes chez la femme. Rev. Lyonn. de Méd., 1071 : 93, 15 nov. 1957.
- MARRIAN. — Symposium of Prenatal Care, Groningen 1959, p. 65 (Noordhoff, édit.).
- MAYER et KLEIN. — Rapport à la 3^e réunion des endocrinologistes de langue fr. 12-47, Masson, édit., 1955.
- MITCHELL et DAVIES. — Biochem. J. 56 : 690, 1954.
- NOACK. — Hormonale regulationen in den frühsewangerschaft. Leipzig, 1958.
- OAKLEY. — Diabète et grossesse. Bull. de la Soc. Roy. belge de gyn. et obst. n° 4, 1953.
- PARKER et TENNY. — Endocrinology, 23 : 492, 1938.
- PEARLMANN W.H., PEARLMANN M.R. et RAKOFF. — Amer. J. obst. Gyn., 66 : 370, 1953.
- PHILLIPIDES, GANDAR et MONTREUIL. — Gyn. Obst., 63 : 248, 1956.
- PIGEAUD. — Caractères biologiques particuliers à la femme enceinte. L'étude physiologique gravidique. J. Méd. Lyon, 423 : 429, 1949.
- PIGEAUD, BURTHIAULT, BETHOUX et CHARRIÈRE. — Dosages comparés des œstrogènes, du pregnandiol et des corticoïdes au cours des grossesses normales. Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst., Tome 6, n° 4 : p. 499, 1954.
- PIGEAUD, BURTHIAULT et BETHOUX. — Le coefficient d'utilisation œstrogénique. Son intérêt au cours des grossesses pathologiques. La Presse Médicale n° 89 : p. 1990, décembre 1958.

PIGEAUD, BURTHIAULT et BETHOUX. — Le coefficient d'utilisation œstrogénique. *Gyn. et Obst.*, Tome 58, n° 2, p. 191, 1959.

PIGEAUD, BURTHIAULT, BETHOUX et NEUMANN. — A propos d'une observation de diabète gravidique récidivant avec troubles hormonaux importants. Intérêt tout particulier, en tant qu'élément pronostique, et guide thérapeutique du coefficient d'utilisation œstrogénique. *Gyn. et Obst.*, Tome 11, n° 3, p. 292, 1959.

PIGEAUD, BURTHIAULT et BETHOUX. — Œstrogènes et pathologie gravidique du 3^e trimestre. XIX^e Congrès de Gyn. et Obst. Nancy 1961. *Bull. Féd. Soc. de Gyn. et Obst.*, tome 13, n° 1 bis, 1961.

RIVIERE, MAGENDIE et JAUBERT. — Colloque sur la fonction lutéale, pp. 126-130. Masson, édit., Paris, 1955.

ROSA. — Endocrinologie sexuelle du fœtus féminin. (Masson, édit.), Paris, 1958.

RYAN. — *Endocrinology*, 63 : 392, 1958.

RYAN et EWGEL. — *Endocrinology*, 52 : 287, 1953.

SCHOFIELD. — *J. Physiol.*, 138/1 : 91, 1957.

STEWART. — *Ann. J. Obst. Gyn.*, 61 : 690, 1951.

SMITH G.W. et SMITH O.W. — *Americ. J. Obs. Gyn.*, 36 : 769, 1938.

SMITH G.W. et SMITH O.W. — *Physiol. Rev.*, 28 : 1, 1948.

SMITH G.W. et SMITH O.W. et GAVIAN. — *Amer. J. Obst. Gyn.*, 78 : 1029, 1959.

SNOECK. — Le Placenta humain. P. 501-525. Masson, édit., Paris, 1958.

TEN BERGE. — *Gehurt. u. Frauenk.*, 4 : 323, 1958.

TEN BERGE. — Symposium on Prenatal Care. Groningen, p. 37, 1959. Noordhoff, édit., Groningen.

WAGNER. — *Arch. Gynak.*, 137 : 629, 1929.

WHITE P. — Diabète et grossesse. Ann. d'Endocrin., 15, n° 1, p. 173, 1954.

WHITE P., GILLEPSIE et SEXTON. — Use of female sex hormone therapy
in plegnant diabetic patients. Amer. J. Gyn. Obst., 71 : n° 1, jan-
vier 1956.

ZONDECK et PFEIFFER. — Acta Obst. and Gyn. Scand., 38 : 342, 1959.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — Introduction	15
CHAPITRE II. — Origine et métabolisme des œstrogènes au cours de la grossesse. Le coefficient œstrogénique	17
CHAPITRE III. — Nos observations	25
Les Dysgravidies	25
Diabète et grossesse	33
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	41
